

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

VICTOR COSTA LOSI

EVOLUÇÃO BIOLÓGICA E A ORIGEM DE NOVIDADE MORFOLÓGICA:
Uma abordagem alternativa e complementar

Botucatu
2019

Victor Costa Losi

Evolução biológica e a origem de novidade morfológica:
Uma abordagem alternativa e complementar

Trabalho de conclusão de curso, apresentado a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biomédicas.

Orientador: Dr. Alfredo Pereira Junior

Co-orientador: Dr. Paulo César Gomes

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Losi, Victor Costa.

Evolução biológica e a origem de novidade morfológica :
uma abordagem alternativa e complementar / Victor Costa
Losi. - Botucatu, 2019

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências
Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Alfredo Pereira Junior
Coorientador: Paulo César Gomes
Capes: 20100000

1. Evolução (Biologia). 2. Morfologia (Biologia). 3.
Seleção natural. 4. Reações químicas - Organização.

Palavras-chave: Auto-organização; Evolução biológica;
Novidade morfológica.

VICTOR COSTA LOSI

Evolução biológica e a origem de novidade morfológica
Uma abordagem alternativa e complementar

Trabalho de conclusão de curso, apresentado a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biomédicas.

Botucatu, 18 de novembro de 2019.

AVALIADORES

Prof. Dr. Alfredo Pereira Junior
Instituto de Biociências – Unesp/Botucatu

Prof. Dr. José Raimundo de Souza Passos
Instituto de Biociências – Unesp/Botucatu

À minha amada esposa, pelo suporte e motivação, aos meus pais e irmã, por todo apoio e carinho e fundamentalmente ao eterno Deus, fonte de sentido e propósito em minha vida. ***Soli Deo Gloria***

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Biologia evolutiva	9
1.2 Forma e informação	10
1.3 Mutação, seleção e novidade morfológica	11
2 OBJETIVO.....	15
3 MATERIAL E METODOS.....	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4.1 Conceituando e exemplificando a auto-organização.....	17
4.2 Auto-organização no contexto celular e molecular.....	20
4.3 Auto-organização e a origem de novidade morfológica	23
CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

RESUMO

O surgimento de novidade morfológica no contexto prebiótico tem sido alvo de discussões científicas desde os primórdios das descobertas moleculares. Como o *DNA*, *RNA* e proteínas vieram a surgir, e carregar a complexidade estrutural e informacional, que permitem a existência e manutenção das formas biológicas mais simples às mais complexas. A biologia evolutiva atua como uma ferramenta unificadora das diferentes áreas de estudo da biologia. Os mecanismos de seleção natural e mutação, sugeridos por *Darwin* e *Wallace* como fonte da diversificação de espécies, tem sido eficaz em fundamentar a origem da variabilidade genética e adaptação das espécies aos diferentes biomas em que estão inseridas. Todavia, tal mecanismo é questionado por pesquisadores de diferentes áreas como única e exclusiva fonte de compreensão do surgimento das moléculas primordiais, visto que as forças da seleção natural e mutação atuam necessariamente em formas pré-existentes. O presente estudo visa contribuir com tal discussão analisando propostas alternativas e complementares para tais questionamentos, como a auto-organização, fenômeno observado em sistemas físico, químicos e biológicos, de estruturação dinâmica a partir das características intrínsecas de seus componentes. Por meio da contextualização e exemplificação do fenômeno em diferentes sistemas, é proposta uma abordagem do surgimento de novidade morfológica por meio da auto-organização de reações químicas catalíticas, como ferramenta geracional sob a qual a seleção natural possa atuar.

Palavras-chave: Auto-organização, evolução biológica, novidade morfológica

ABSTRACT

Since the first molecular discoveries, the arising of morphological novelty in the pre-biotic era have been a major topic in the scientific discussions. How DNA, RNA and proteins originated and developed the rich structural and informational complexity that sustains simple and complex biological forms. Evolutionary biology is an unifying tool in all the major areas of biology. Through the mutation and natural selection mechanisms proposed by Darwin and Wallace, it's able to successfully explain how species adapt and survive in different environments. However, because natural selection operates exclusively on pre-existent forms, some scientists question this mechanism applied as a single source of morphological novelty. This study aims to enhance the discussion through alternative proposals, like the self-organizing phenomenon, observed in the dynamic organization of physical, chemical and biological systems by intrinsic features of its components. First, we contextualize and exemplify self-organization in a variety of systems, thus we present a self-organizing approach through catalytic organized systems as a generative source in which natural selection can operate.

Keywords: Self-organization, evolutionary biology, morphological novelty

1 INTRODUÇÃO

1.1 Biologia evolutiva

Em meados da década de 1930, a teoria da evolução proposta por Charles Darwin e Alfred Russel Wallace já tinha grande notoriedade no meio acadêmico. Ganhando amplo espaço e aceitação por todas as áreas da biologia, foi responsável por promover uma unificação da genética, sistemática, paleontologia, morfologia e embriologia.

O nascimento da biologia evolutiva pode ser compreendido quando a fixidez das espécies, crença ortodoxa até meados do século XVII, começa a ser questionada e repensada. Um dos grandes responsáveis por trazer a discussão a público no meio acadêmico fora *Jean-Baptiste Lamarck*, argumentando que as espécies mudavam ao longo do tempo e transformavam-se em novas espécies. O método proposto por *Lamarck* implicava que tais mudanças ocorriam pela “herança de caracteres adquiridos” (Lamarck, 1873).

Em suas viagens marítimas, Charles Darwin pode observar por meio de sua pesquisa com espécies de pássaros, por exemplo, que aves pertencentes à mesma espécie que foram isoladas geograficamente, apresentavam distinções notáveis e adaptações específicas aos diferentes biomas em que estavam inseridas. Darwin concluiu em seus estudos que diferentes formas de uma espécie que são mais bem adaptadas à sobrevivência deixam uma progênie maior, aumentando sua frequência entre gerações (Darwin, 2009). Um dos pontos de controvérsia gerados pelos postulados de Darwin fora a falta de uma teoria satisfatória para a hereditariedade de caracteres.

Na segunda década do século XX, as ideias de Mendel tomaram mais espaço no meio científico. *R.A Fisher* demonstrou em modelo conceitual genético como a genética mendeliana era consistente com as ideias evolutivas movidas por seleção natural (Fisher, 1918). A rejeição que a teoria darwiniana outrora sofrera, por não conceder bases satisfatórias para explicar a hereditariedade de caracteres, encontrou firmes fundamentos na bem testada teoria de herança mendeliana. Assim se iniciou, como descrevera *Julian Huxley*, a era da Síntese Moderna, teoria sintética da evolução ou como popularmente é denominada hoje, neodarwinismo (Ridley, 2006).

Desde então, a biologia evolutiva tem sido eficaz em elucidar como formas pré-existentes se diversificam sob a influência da seleção natural atuando sobre a variação dos traços genéticos. Modelos matemáticos sofisticados de genética populacional tem mapeado a variabilidade genética e trazido respostas importantes para pesquisas filogenéticas, epidemiológicas, dentre outras (Griffiths and Suzuki, 2008). Dentro desse escopo de importantes respostas que a biologia evolutiva tem angariado para diferentes ramos de pesquisa biológica, é necessário avaliar quais conhecimentos a mesma pode conceder, a partir da perspectiva de seleção natural e variação genética, sobre o surgimento de novidade morfológica.

1.2 Forma e informação

O conceito de forma pode ser entendido pelas relações topológicas quadrimensionais de partes anatómicas. Uma forma surge quando elementos materiais se unem em um determinado arranjo com uma identificação topográfica, dentro da biologia, aquilo que se reconhece, por exemplo, por uma proteína, um tipo celular, um órgão e um organismo. Então, uma forma particular representa um arranjo específico e unificado de componentes, dentro de uma gama maior de possíveis arranjos. O surgimento de novidade morfológica está então associado diretamente à ontogênese das primeiras formas biológicas necessárias para a manutenção da vida, como os ácidos nucleicos (*RNA – ribonucleic acid*; e *DNA – desoxyribonucleic acid*). Segundo Meyer, essa concepção de forma sugere um elo com a noção de informação em seu sentido teórico (Meyer, 2004).

A teoria matemática da informação proposta por *Shannon* equaciona a quantidade de informação transmitida com a quantidade de incerteza reduzida ou eliminada em uma série de símbolos ou caracteres (Shannon, 1948). Na formação de um determinado arranjo de componentes, está envolvido a exclusão de algumas possibilidades de arranjo e a atualização de outras. Quanto mais opções de arranjo são excluídas, maior a quantidade de informação é gerada. A teoria pode ser aplicada para as análises de *DNA* e proteínas. Essa percepção da aplicabilidade da teoria de *Shannon*, nas análises de mensuração da capacidade de transmissão de informação de macromoléculas, como o *DNA*, foi descrita por biólogos matemáticos (Yockey, 1981). A molécula de *DNA* contém informação necessária para a montagem de pro-

teínas, como um centro de processamento de informação. O arranjos sequenciais de nucleotídeos carregam informações que são convertidas em variadas proteínas, conforme a disposição das bases nitrogenadas. Se é possível então calcular então a capacidade carregadora de qualquer sequência de comprimento n , visto que as quatro bases nitrogenadas possuem aproximadamente a mesma chance de ocorrerem em um determinado sítio ao longo da molécula de *DNA* (Yockey, 2002).

O *DNA* é a unidade de armazenamento de informação que permite o surgimento, manutenção e hereditariedade da vida. Esse tipo de informação carregada pelas cadeias poliméricas pareadas do *DNA*, composta pelo arranjo nucleotídico nomeado pelo alfabeto de quatro letras – A, T, C e G (Adenina, Timina, Citosina e Guanina), não representa apenas mera complexidade inespecífica, mas, como sequências de códigos de programação de um computador, genes e proteínas carregam informações específicas que resultam em ações específicas com funcionalidades específicas (Alberts, 2017). É possível inserir uma sequência de *DNA* humano em uma bactéria, e o sistema de transcrição e tradução bacteriano interpretar a informação e gerar a proteína funcional referente ao arranjo específico exógeno que fora inserido. É possível inserir dentro de células humanas mantidas em cultivo celular vetores contendo genes específicos que garantem resistência a antibióticos, genes provenientes de algas marinhas que geram proteínas responsivas à luz ultravioleta, dentre diversas outras possibilidades de transmissão de informação biológica. (Griffiths and Suzuki, 2008).

1.3 Mutação, seleção e novidade morfológica

Pode se definir vida a partir de duas características principais: metabolismo, que consiste em um sistema coordenado de reações químicas que contribui para sua manutenção, e a replicação hereditária, que é o sistema de cópia no qual uma nova estrutura se assemelha com a velha (Stearns and Hoekstra, 2003). Desde as publicações de *Oparin* e *Haldane*, tem se tentado replicar laboratorialmente as condições atmosféricas pré-bióticas para se testar a síntese de moléculas orgânicas sob determinados estímulos elétricos. *Miller*, utilizando uma mistura de gases metano, amônia e hidrogênio, simulando relâmpagos por meio de descargas elétricas, em uma solução aquosa com diversas moléculas inorgânicas, descobriu a formação de

diversos compostos biológicos importantes, como aminoácidos (Miller, 1953). Todavia, alguns compostos orgânicos essenciais para a vida, como os ácidos nucleicos, a base química da hereditariedade, nunca foram obtidos.

Compreender a origem dos replicadores hereditários, componentes fundamentais da vida, tem se tornado um dos grandes focos de empenho científico. Apesar do êxito em gerar alguns compostos orgânicos, um conjunto desses compostos isolados não implica em vida, independente das condições pré-bióticas estabelecidas para a ação evolutiva. É válido analisar então, a capacidade dos mecanismos evolutivos de seleção natural e variabilidade genética como geradores de moléculas fundamentais para a manutenção da vida, como o *DNA*. A seleção natural e variação genética tem sido atribuída por alguns autores como ferramenta capaz de explicar o surgimento de formas biológicas primordiais, como *DNA* e proteínas (Peretó and Català, 2012). Deve-se propor então questionamentos acerca da capacidade explanatória de tal ferramenta para justificar a complexa estruturação e informação contida em tais moléculas e como poderiam se originar espontaneamente ou serem produzidas artificialmente no laboratório.

Nas últimas décadas, vários cientistas têm questionado, por meio de artigos científicos, ensaios e livros, a eficácia da seleção natural e mutação genética como único e exclusivo mecanismo gerador de novidade morfológica (Meyer, 2004). O fundamento de tais questionamentos se dá na inadequação ou insuficiência do mecanismo de variação de traços genéticos como uma explicação satisfatória da origem de novas formas e estruturas. Como fora dito pelo próprio *Darwin*, fontes de novas formas e estruturas devem preceder a ação da seleção natural (Darwin, 2009), ou seja, a seleção natural deve atuar naquilo que já existe. Para *Lynn Margulis*, premiada cientista americana proponente da teoria endosimbiótica, a seleção natural tem potencial eliminatório e mantenedor, mas não de criação (Margulis, 2014). Assim como *Margulis* acreditava, outros biólogos, biofísicos e filósofos da biologia entendem que o processo de seleção natural e mutação aleatória apresenta um déficit de potencial generativo. Para *Kauffman*, a seleção natural, como única força explicativa das fontes de ordem que se observam no mundo natural, se torna inadequada, pois falha em incorporar a possibilidade de sistemas simples e complexos exibirem ordem espontaneamente (Kauffman, 1993).

É possível compreender tais questionamentos a partir dos conceitos de informação e função, demonstrando a alta improbabilidade de que a funcionalidade de ge-

nes e proteínas decorra de um processo aleatório de variação e subsequente seleção. O tamanho médio de um gene codificador de proteínas é de cerca de 27 mil pares de bases (Alberts, 2017). Para qualquer arranjo específico de quatro nucleotídeos, existe um número correspondente de possíveis arranjos de base 4^n . Para qualquer proteína, existe um número de 20^n possibilidades de arranjo (Yockey, 2002). Um gene de 1000 pares de base representa uma entre 4^{1000} sequências de nucleotídeos, e uma proteína de 500 aminoácidos representa uma em 20^{500} , o que torna proteínas funcionais raras dentro do conjunto de possíveis arranjos de aminoácidos. Dentro do campo da linguagem humana, palavras e sentenças com sentido são raras frente ao número de possíveis arranjos de letras do alfabeto, especialmente quanto maior o número de letras presentes em uma sentença. Tais sentenças com sentido estão altamente isoladas umas das outras dentro do campo das possíveis combinações de letras, assim, substituições aleatórias de letras geram inevitavelmente degradação de sentido da sentença. Analogamente, alterações sequenciais em genes e proteínas resultam, na maioria dos casos, em perda de funcionalidade antes que novas funções apareçam (Denton, 1986; Llvttrup, 1979).

Ensaio de mutagênese são capazes de testar a sensibilidade de proteínas, e consequentemente os genes que as produzem, indicando uma perda de função, como resultado de alterações nas sequências de aminoácidos. Estudos de mutagênese proteica tem demonstrado que resíduos de aminoácidos em diversas posições ativas não podem variar sem que haja perda de funcionalidade proteica (Perutz and Lehmann, 1968), e ainda outros estudos tem demonstrado que mesmo mudanças em sítios não ativos geram perda de funcionalidade (Axe, 2000). Proteínas funcionais representam arranjos isolados e improváveis de aminoácidos frente aos arranjos que geram proteínas não funcionais, e ainda são altamente sensíveis a alterações sequenciais, mesmo que ocorram em sítios não ativos. Essa alta complexidade e especificidade de informação de proteínas e sequências gênicas apresentam uma dificuldade de explicação para o surgimento de novidade morfológica por meios de seleção natural e mutação atuando em conjunto. Segundo *Margulis*, apesar de mutações aleatórias terem influenciado o curso do processo evolutivo, sua influência foi majoritariamente por meio de perda, alteração e refinamento de função. Uma mutação pode conferir resistência ao patógeno da malária, mas ao mesmo tempo torna as células sanguíneas deficientes carreadoras de oxigênio nos portadores de anemia falciforme, promovendo predisposição a infecções, fortes dores e fadiga. Muta-

ções, sumariamente, tendem a induzir doenças, deficiências ou morte (Margulis, 2014).

Um dos problemas mais fundamentais na biologia consiste na origem das formas e suas funções associadas. A discussão de explicações alternativas que venham a suplantar tais “lacunas generativas” na biologia evolutiva são importantes para se ampliar o campo de visão de entendimento sobre o surgimento de novidade morfológica. Para a melhor compreensão do cenário que promoveu o surgimento de importantes moléculas precursoras da vida, com toda complexidade e especificidade delas, novas alternativas devem ser pensadas para suplantar deficiências explicativas e corroborar (ou não) os atuais paradigmas explicativos do processo evolutivo, em particular no período pré-biótico, quando ocorre a formação das macromoléculas vitais.

2 OBJETIVO

Buscar explicações a respeito do surgimento de novidade morfológica que apresentem propostas alternativas e complementares à biologia evolutiva darwiniana.

3 MATERIAL E METODOS

Foram selecionadas publicações científicas *peer-reviewed* bem conceituadas, como jornais científicos, artigos, livros e antologias, por meio de bibliotecas científicas eletrônicas, como *SciELO (Scientific Eletronic Library Online - <https://scielo.org/>)*, *PubMed (US National Library of Medicine - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)* e *Google Scholar (<https://scholar.google.com/>)*, que discutissem metodologias alternativas e complementares para o surgimento de novidade morfológica sob a perspectiva de replicadores hereditários. Foram também analisadas a procedência e relevância científica de tais publicações por meio de rankings de fator de impacto como *SCImago Journal Rank (scimagojr.com)* e *Journal Citation Reports*. Após análise de dados coletados por meio de revisão teórica, foram compilados e exemplificados neste presente trabalho.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Conceituando e exemplificando a auto-organização

A auto-organização (do inglês: *self-organization*) é uma ferramenta de interpretação de sistemas a partir das suas interações dinâmicas endógenas. Concepções semelhantes podem ser observadas desde os antigos, por exemplo, nos atomistas, como *Democritus*, e na física aristotélica, como na teoria das quatro causas (formal, material, eficiente e final). *Immanuel Kant* utilizou o termo em sua obra *Crítica do Julgamento* (Kant, 1914) ao elaborar pensamentos sobre a teleologia. Para *Kant*, a vida seria o surgimento de funções por meio da auto-organização, onde em um organismo, cada parte deve sua existência e origem à outras partes, com as funções atribuídas a determinado órgão vivo ou organismo emergindo das propriedades das partes e do todo, gerando assim um complexo estado de matéria viva com um fim auto-organizacional (Pereira Jr. e Pereira, 2010; Karsenti, 2008). Na física, o conceito de auto-organização corresponde ao aumento espontâneo de ordem em um sistema devido à processos, forças ou leis naturais. Pode-se tomar como exemplo uma banheira cheia de água. Ao abrir o ralo e permitir o escoamento da água, observa-se a formação de um vórtex, estrutura altamente organizada, por meio da influência da força gravitacional e força inercial de Coriolis, dentre outras forças físicas. Essas forças naturais atuam no sistema e geram uma estrutura, conferindo o aumento de ordem dentro do mesmo (Meyer, 2009). Vários exemplos de aumento de ordem em sistemas podem ser observados por meio de reações químicas.

Oscilações químicas, mudanças periódicas de concentrações de reagentes em um sistema, são um dos exemplos mais comuns de processos formadores de padrões mantidos sob o fluxo de energia. Em 1951, *Boris Belousov*, um químico russo, descobriu uma reação química oscilatória ao acaso enquanto investigava o ciclo cítrico. Ao substituir uma enzima catalizadora por íons de Cério na reação, a solução que normalmente era incolor passou a alterar periodicamente para tons de amarelo. Após sua descoberta, *Anatoly Zhabotinsky*, um graduando de ciências biofísicas, conseguiu resultados diferentes ao implementar ferroína, um complexo férrico que apresenta coloração vermelha quando reduzido e azul quando oxidado, como agente catalisador no ciclo cítrico. *Anatoly* observou a mudança periódica da coloração azul para vermelho, e a formação de padrões circulares na solução. Tal reação ga-

nhou notoriedade no meio científico, recebendo o nome de reação de Belousov-Zhabotinsky (Miyazaki, 2013). Se realizada em um reator de fluxo contínuo, onde os reagentes são continuamente adicionados à reação por uma bomba, e a solução é evacuada por outra bomba, para manter o volume constante, permite-se manter o sistema longe do equilíbrio por longos períodos. Os padrões espaciais e temporais da reação são comumente classificados como estruturas dissipativas e possuem similaridade significativas com sistemas vivos, como por exemplo, padrões de espirais rotativas que podem ser observados em diversos sistemas biológicos (vide figura 1).

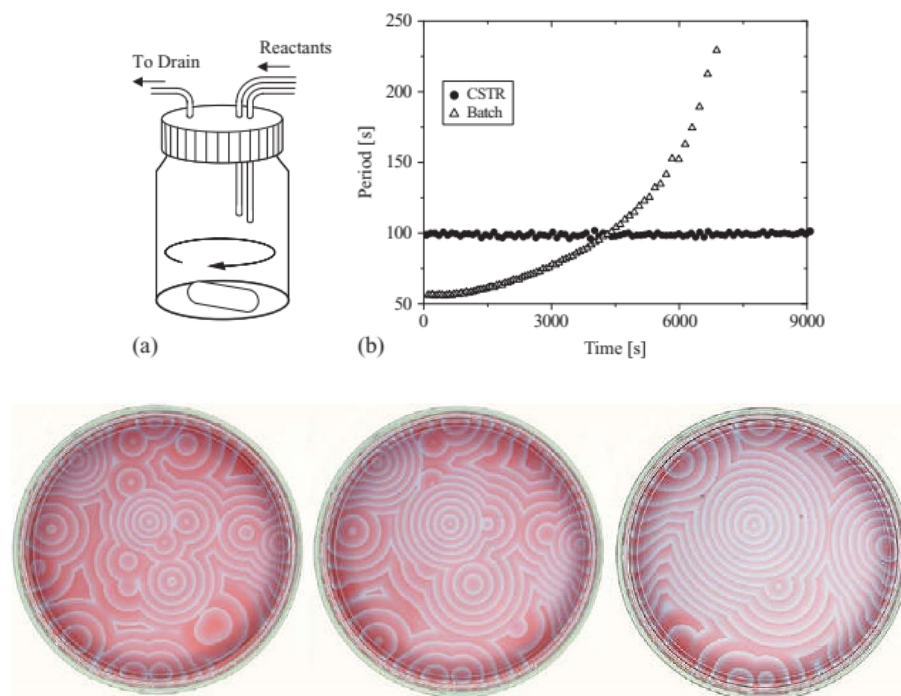


Figura 1 – imagem superior. Esquematização do reator de fluxo contínuo (a). Linha de tempo demonstrando a duração das oscilações em um reator de fluxo contínuo (triângulos) e em um sistema fechado (círculo). **imagem inferior.** Progressão temporal da formação de padrões circulares em reação de Belousov-Zhabotinsky. Um padrão singular que apresente maior período oscilatório tende a dominar eventualmente. **Fonte:** (Miyazaki, 2013)

Moléculas podem, em determinadas condições, se organizarem em padrões dinâmicos. A convecção de *Bénard-Rayleigh* é um exemplo auto-organização em sistemas não lineares (Rayleigh, 1916). Quando um líquido, em um recipiente de superfície plana, é aquecido por uma fonte inferior de calor, forma-se um gradiente de temperatura, o que promove uma maior agitação das moléculas no fundo do recipiente em relação às da superfície, e o calor é difundido de baixo para cima, sem haver alterações no fluxo do fluido. Quando a temperatura atinge um ponto crítico,

satisfazendo um valor universal chamado de número de Rayleigh, instabilidades locais levam à quebra da simetria no sistema com uma movimentação conjunta das moléculas. Uma bifurcação no sistema promove uma movimentação coletiva molecular podendo ser em sentido horário ou anti-horário, gerando padrões ordenados de movimentação fluídica.

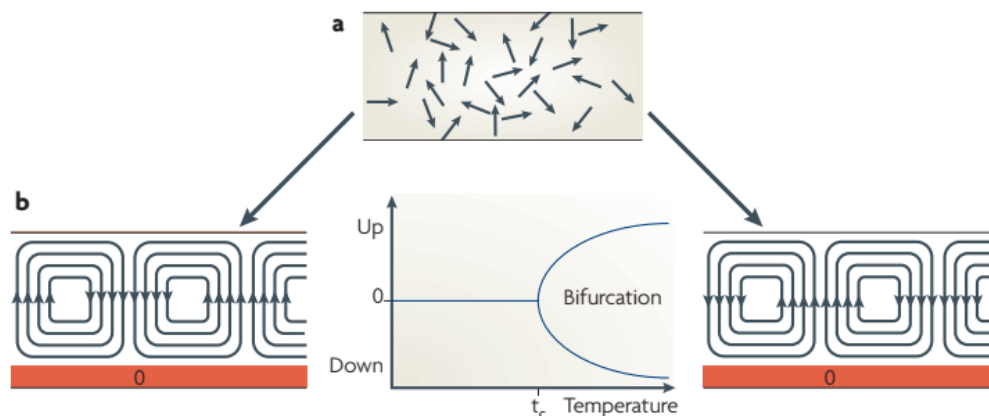


Figura 2 – Esquemática da convecção de *Bénard-Rayleigh*. **a.** Moléculas sendo agitadas por indução térmica. **b.** Moléculas auto-organizadas quando a temperatura atinge o ponto crítico de *Rayleigh*. **Fonte:** (Karsenti, 2008)

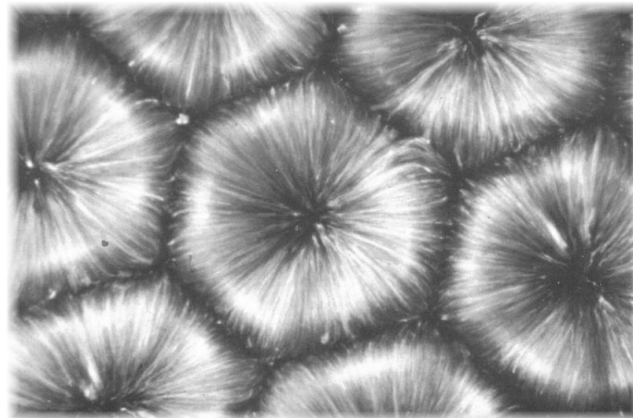


Figura 3 – Visão superior, aumentada em 25x, de óleo de silicone com alumínio em pó, aquecido uniformemente por uma fonte de calor inferior, gerando a convecção de *Bénard-Rayleigh*. O reflexo da luz permite ver o fluido se movendo do centro para as extremidades, em conformação hexagonal. **Fonte:** (Van Dyke)

A cristalização do cloreto de sódio ($NaCl$), comumente conhecido como “sal de cozinha” é outro exemplo de ordem adquirida em um sistema por meio das propriedades químicas intrínsecas e das forças eletrostáticas. Em seu estado sólido, este composto iônico com proporções 1:1 de íons sódio e cloreto apresenta uma estrutura molecular ordenada. Os íons cloreto são arranjados em um formato cúbico, e os íons de sódio, que apresentam menor tamanho, preenchem os espaços interiores do cubo (vide figura 2). Tal estrutura é encontrada em outros compostos e é co-

nhecida como halita ou halite. Essa ordenação estrutural é promovida pelas forças eletrostáticas que atuam nas cargas relativas dos íons (Shriver and Atkins, 1999).

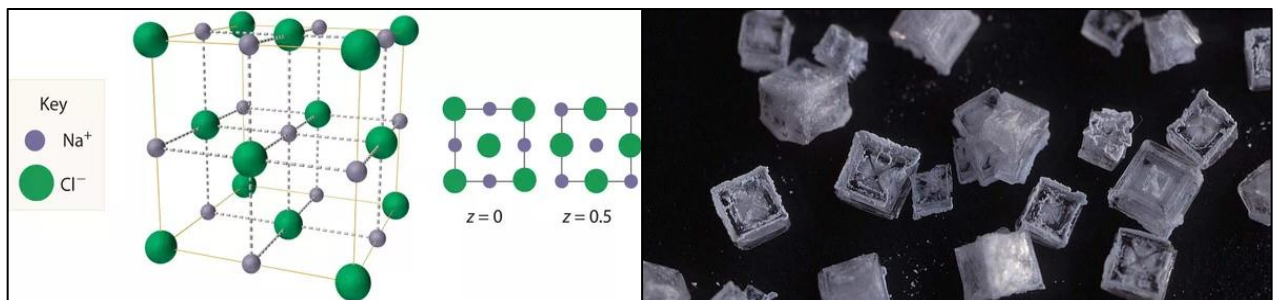


Figura 4 – Modelo atômico do cloreto de sódio (à esquerda). Fotografia dos cristais de cloreto de sódio (à direita). Demonstração da estruturação ordenada. **Fonte:** (Lodovico, 2018)

Ilya Prigogine, físico russo ganhador do Prêmio Nobel de Química em 1977, em seu trabalho de instabilidade em sistemas dissipativos, teve um papel importante na formalização da natureza dos processos de auto-organização, ao estabelecer uma base teórica para o entendimento de ordem estrutural e funcional em sistemas químicos (Prigogine and Lefever, 1968). Tal ideia de surgimento espontâneo de ordem pode parecer, inicialmente, entrar em contradição com a segunda lei da termodinâmica, que diz que sistemas termodinamicamente fechados tendem a alcançar equilíbrio em seu estado de maior desordem, com a maior entropia, tendo as moléculas ocupando todo o espaço aleatoriamente. Estados ordenados podem surgir em equilíbrio termodinâmico, mas são estáticos, como visto anteriormente, na formação de cristais. Já um sistema termodinamicamente aberto, que recebe uma fonte de energia externa, pode apresentar uma redução da entropia, em outras palavras, ordem sendo gerada, pela auto-organização das moléculas ao formarem padrões precisos e dinâmicos, como visto na reação de *Belousov-Zhabotinsky*, onde a ordem surge das propriedades químicas, e na convecção de *Bénard-Rayleigh*, tendo ordem emergindo das interações físicas coletivas moleculares, o que *Prigogine* classifica como estruturas dissipativas (Karsenti, 2008).

4.2 Auto-organização no contexto celular e molecular

Auto-organização no contexto da biologia celular e molecular pode ser definida como a capacidade de um complexo macromolecular ou organela determinar sua própria estrutura, a partir das interações funcionais de seus próprios componentes (Misteli, 2001a). O estudo científico da auto-organização aplicado nas ciências bioló-

gicas visa identificar princípios e mecanismos pelos quais um conjunto de agentes em interação evoluem para um padrão dinâmico temporal-espacial. Como foi discutido anteriormente, em sistemas auto-organizadores, as interações de seus componentes moleculares determinam suas características estruturais e funcionais. Avanços recentes de captação de imagens celulares em tempo real têm permitido a visualização das propriedades dinâmicas do meio intracelular e suas organelas. Essa ordem dinâmica resulta de uma combinação de complexas interações de auto-montagem (do inglês: *self-assembly*), onde componentes se arranjam em estruturas estáveis e estáticas que alcançam um equilíbrio termodinâmico e interações altamente dinâmicas entre moléculas que necessitam de dissipação energética (ATP e GTP), resultando em estruturas dinâmicas de auto-organização. No meio intracelular, proteínas, complexos proteicos e vesículas lipídicas se movimentam de maneira rápida, se difundindo pelo citoplasma e núcleo, atravessando distâncias de vários micrometros em poucos segundos. Uma única proteína com uma abundância de 50 mil cópias encontra uma proteína de abundância similar a cada 0,5 segundo, e qualquer molécula pode alcançar qualquer local da célula com igual probabilidade dentro de poucos minutos (Misteli, 2001b). A alta mobilidade proteica e taxa de interação molecular, somadas ao surgimento de estruturas estáveis a partir de interações transientes de seus componentes no meio intracelular são consistentes com papéis de auto-organização na arquitetura celular.

O citoesqueleto de células eucarióticas consiste em longos polímeros não-covalentes de proteínas tubulina e actina, chamados de microtúbulos e filamentos de actina. Essas proteínas determinam o formato celular, sua polaridade e a capacidade de migração tecidual (ex. fibroblastos), formam um arcabouço interno que direciona o movimento de partículas e organelas, e são essenciais na divisão celular ao formarem as fibras do fuso, que se organizam bipolarmente e promovem a segregação das cromátides irmãs antes da divisão celular. Todas essas funções requerem uma conformação espacial específica do citoesqueleto celular e essas distintas organizações arquiteturais são formadas pelo mesmo conjunto limitado de componentes do citoesqueleto, e a chave para isso está na natureza dinâmica e na habilidade desses componentes se auto-organizarem.

As propriedades auto-organizadoras das redes de microtúbulos já foram demonstradas *in vitro* em soluções contendo uma combinação de tubulinas, cinesinas (motores proteicos) e ATP sob condições controladas de temperatura (Nédélec et

al., 1997; Tabony and Job, 1990). Os microtúbulos e a actina são intrinsecamente instáveis, e estão continuamente tendo subunidades adicionadas e removidas de seus polos positivos e negativos por processos de adição e despolimerização. Dependendo das concentrações de tubulinas e motores e das forças cinéticas envolvidas, diferentes estruturas são formadas (redes aleatórias, vórtices ou áster). A auto-organização notada em tais estruturas pode ser comparada aos arranjos encontrados em sistemas físico-químico simples. O comportamento coletivo dos microtúbulos e das cinesinas, com a energia dissipada no sistema através da liberação de ATP e GTP pelo movimento das cinesinas, permite a formação de uma variedade de estruturas, longe do equilíbrio térmico.

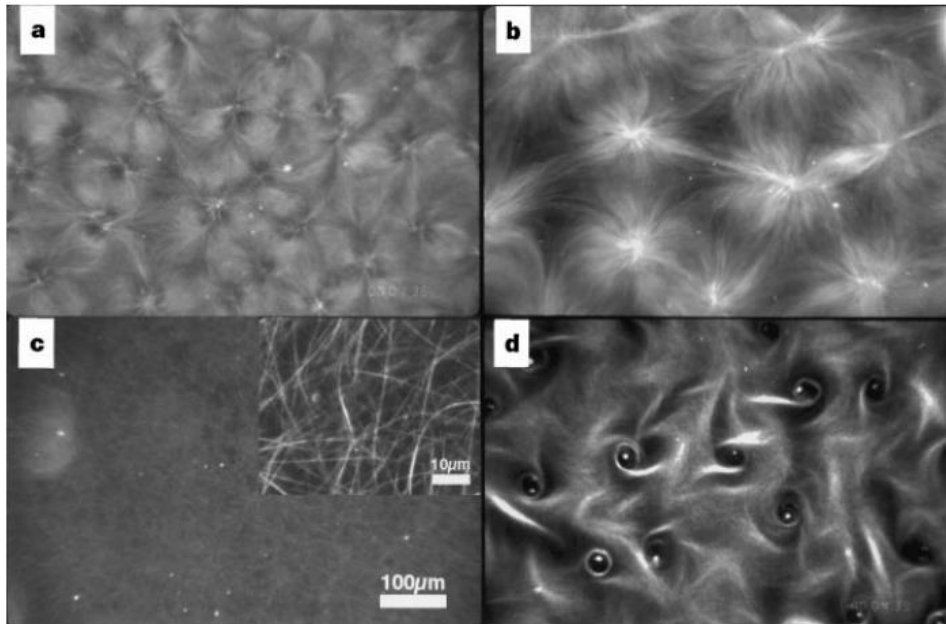


Figura 5 – Diferentes arranjos formados pela auto-organização de microtúbulos e cinesinas incubadas à 37°C com diferentes concentrações de cinesinas (a. 25 μg/ml b. 37,5 μg/ml c. 50 μg/ml e d. <15μg/ml), em câmaras de vidro micro fabricadas. **Fonte:** (Nédélec et al., 1997)

O ciclo é regulado por diversos componentes celulares como fatores de transcrição, enzimas e complexos proteicos, como é o caso das proteínas quinases dependentes de ciclinas (*Cyclin-Dependent Kinases* – *CDK's*). Presentes em células eucarióticas, tais proteínas apresentam um papel fundamental na regulação da divisão celular, por meio de controle transcricional e atividade enzimática, que promovem as mudanças necessárias no ambiente citoplasmático para a correta segregação cromossômica (Malumbres, 2014). *CDK's* modulam de maneira abrupta o estado citoplasmático celular por meio da conformação da cromatina. A concentração de proteínas ciclinas determina sua ação, sendo que em baixa concentração as *CDK's*

se inativam, permitindo a formação nuclear, cromossomos descondensados e replicação de *DNA* (intérfase), e quando ultrapassa um determinado limite há ativação de *CDK's*, promovendo a formação do fuso mitótico e condensação cromossômica (Karsenti, 2008). Funcionando como um oscilador, *CDK's* apresentam padrões de auto-organização devido à sua autonomia, se assemelhando mecanicamente à reação de *Belousov-Zhabotinsky*, com a exceção de ser composta de moléculas mais complexas. Existem dois estados estáveis, e a bifurcação entre tais estados é dependente das concentrações de ciclinas, controladas por loops de *feedback* negativo e positivo.

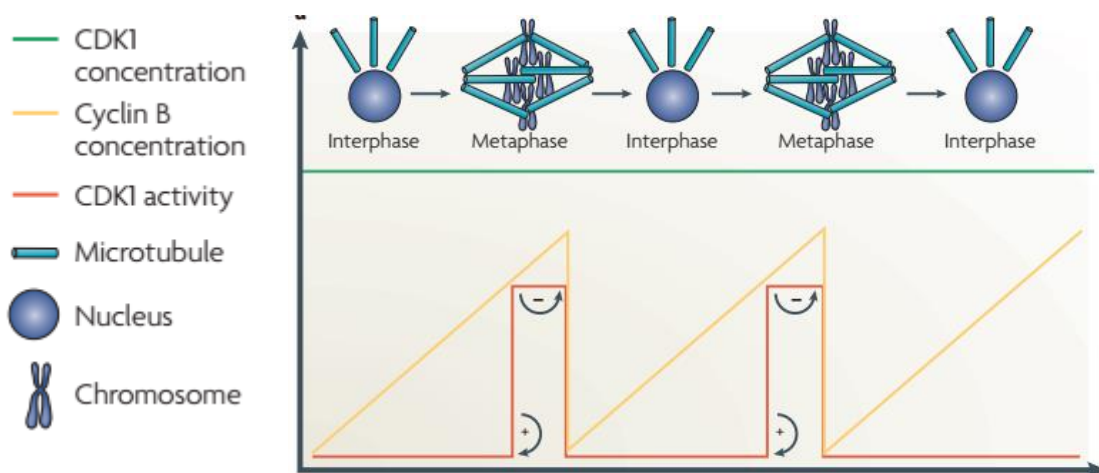


Figura 6 – Controle do ciclo celular por um oscilador, movida pelo acúmulo de ciclina B, que se liga à *CDK1*. Quando os níveis do complexo ciclina B-*CDK1* atingem um limite, há ativação de *CDK1* (*feedback* positivo). Quando *CDK1* atinge um limite, ativa a degradação de ciclina B (*feedback* negativo).
Fonte: (Karsenti, 2008)

4.3 Auto-organização e a origem de novidade morfológica

Como discutido anteriormente, a auto-organização ocorre tanto em sistemas físico-químicos como em sistemas biológicos, quando elementos interagem dinamicamente entre si, havendo dissipação energética, para gerar um sistema que adquire propriedades emergentes, que não podem ser previstas ao se analisar as propriedades individuais dos elementos. Cientistas tem proposto abordagens de auto-organização para responder às lacunas generativas de novidade morfológica observadas na seleção natural e mutação. A alta improbabilidade dos complexos replicadores hereditários e proteínas fundamentais terem surgido aleatoriamente por meio

de processos de mutação genética tem implicado a discussão de novas abordagens para explicar tais eventos essenciais do surgimento da vida.

Dean Kenyon e *Gary Steinman*, na década de 70, onde já se discutia a dicotomia entre chance e necessidade proposta por *Jacques Monod* (Monod, 1974), propuseram uma nova teoria sobre a origem de novidade morfológica e informação molecular em seu livro intitulado *Biochemical Predestination* (Kenyon and Steinman, 1969). Suas críticas foram baseadas na falta de argumentos quantitativos para corroborar as conclusões de artigos especulativos sobre a origem da vida, como as inferências de que eventos altamente improváveis, como a formação espontânea da molécula de *DNA* e da enzima *DNA* polimerase na mesma região de espaço e tempo, se tornam virtualmente inevitáveis ao longo dos longos prazos do tempo geológico. Um exemplo de tal incoerência nessas deduções fora demonstrada por *Eigen*, que discutiu um problema paradoxal do surgimento dos replicadores hereditários por meio de mutações e seleção (Eigen, 1971). As moléculas de *DNA* e *RNA* apresentam erros ocasionais no processo replicativo, com uma probabilidade constante por subunidade, podendo ser erros pontuais de um par de base, ou mais pares. Sem a existência de enzimas de reparo de danos no processo replicativo, o limite máximo que uma molécula pode atingir é aproximadamente 100 pares de base (*error-threshold*). Todavia, para a codificação de uma enzima de reparo, são necessários genes muito maiores que 100 pares de base.

Kenyon e *Steinman* sugerem em vez de mutações aleatórias para atingir as transformações químicas necessárias para surgimento dos monômeros iniciais, reações químicas determinísticas. Assim como as forças eletroestáticas atraem os íons sódio e cloreto juntos para formarem padrões altamente organizados em um cristal de sal, aminoácidos com afinidades específicas uns pelos outros podem ter se arranjado para formar simples proteínas primordiais. Na mesma maneira que a diferença da natureza de reatividade de unidades de um cristal inorgânico determina a constituição final do arranjo tridimensional do cristal, diferenças de reatividades entre os diversos aminoácidos poderiam possivelmente servir para promover uma ordem definida sequencial em uma cadeia peptídica. Eles descobriram que a glicina forma ligações com alanina duas vezes mais frequente que valina. Também descobriram que aminoácidos com cadeias laterais maiores se ligam menos frequentemente com aminoácidos de cadeias laterais menores. Sua proposta fora que essas diferen-

ças de afinidade poderiam impor alguns limites na formação de sequências de aminoácidos, tornando algumas sequências mais prováveis do que outras. Sua proposta fora o surgimento de proteínas diretamente dos aminoácidos presentes na sopa prebiótica (Kenyon and Steinman, 1969).

Stuart Kauffman, pesquisador atuante nas áreas de bioquímica e biofísica, propôs que a auto-organização é um resultado natural de determinados tipos de complexos sistemas conectados, e que a ordem emerge em sistemas termodinâmicos abertos quando outros critérios, como a conectividade dos sistemas, são satisfeitos (Kauffman, 1995). Em reações químicas, catalizadores, como as enzimas, aumentam a velocidade de reação, promovendo o equilíbrio de reagentes. Um sistema auto-catalítico coletivo é aquele em que as moléculas resultantes atuam como agentes catalisadores de suas próprias reações de formação. Uma rede formada de vários sistemas auto-catalíticos, tendo um suprimento constante de moléculas, seria capaz de se recriar constantemente, e se um conjunto suficientemente diverso de moléculas se acumula em um determinado local, a chance de um sistema auto-catalítico surgir é grande. *Kauffman* sugere então que em um ambiente pré-biótico, ao se aumentar a complexidade molecular, gera-se a emergência de reações catalíticas que interconectadas, garantem a formação de um grande componente auto-organizado.

Em seu livro *The Origins of Order*, *Kauffman* exemplifica sua proposta através de gráficos isotrópicos aleatórios (Kauffman, 1993). Em um conjunto de botões e fios, dois botões podem ser interligados por um fio, e as chances de que isso ocorra aleatoriamente são as mesmas para cada botão. Se os pares de botões forem conectados por fios aleatoriamente, no início do processo, botões não conectados serão selecionados com maior frequência, mas à medida que o processo decorre, diminuem-se a quantidade de botões livres, e botões já conectados passam a se conectar com outros, gerando conexões de 3 botões. Com o passar do tempo, todos os botões estarão interligados por meio de grandes aglomerados de fios. O que se nota em tal sistema, é que uma transição de fase ocorre quando a proporção de fios para botões ultrapassa o valor de 0,5, onde uma estrutura maior é formada a partir dos aglomerados de fios. Essa transição pode ser observada em sistemas de 20 botões, como em sistemas de 10 mil botões, o padrão sempre é o mesmo. *Kauffman* argumenta que tal representação é análoga ao surgimento de novidade morfológica, onde os botões podem ser entendidos como moléculas primordiais, e os fios as rea-

ções existentes entre elas. Quando muitas reações catalíticas intermoleculares ocorrem em um sistema químico, tais componentes tendem a se cristalizarem repentinamente.

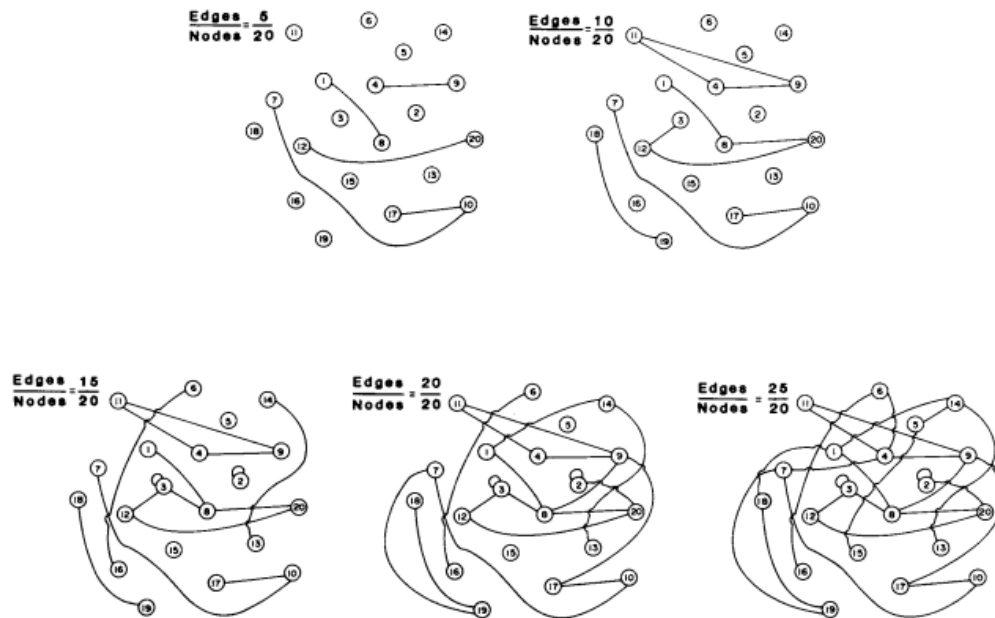


Figura 7 – Botões são conectados aleatoriamente por um número crescente de fios. Quando a proporção de fios para botões ultrapassa o limite de 0,5, a maioria dos botões se conectam e um grande componente unificado. **Fonte:** (Kauffman, 1993)

Considere agora tal exemplo aplicado a um sistema prébiótico. Um polímero formado de quatro monômeros $ABBB$, pode surgir de três maneiras: $A+BBB$, $AB+BB$ e $ABB+B$. Quanto maior o tamanho do polímero, maior o número de reações de formação, assim, um polímero de tamanho L tem $L-1$ ligações internas e pode ser formado por polímeros menores em $L-1$ maneiras. Além disso, um polímero também pode ser formado pela clivagem de polímeros maiores, nota-se então que o número de reações pelas quais uma molécula pode ser formada é maior que o próprio número de moléculas existentes, o número de “fios” é muito maior que o número de “botões”. Quando a complexidade e tamanho molecular aumentam nesse sistema primordial, aumenta-se ainda mais o número de reações pelas quais essas moléculas se formam. Agora para que o sistema desenvolva propriedade autocatalíticas e gere redes autossustentáveis, algumas moléculas devem agir como catalisadores, e com o aumento gradativo de complexidade molecular, a chance de reações serem catalisadas por moléculas do próprio sistema aumenta. Quando um determinado limite de diversidade molecular é cruzado, um componente maior, autocatalítico se cristaliza (Kauffman, 1995). É notável que moléculas podem atuar como catalisadores de rea-

ções próprias, como exemplo, a proteína tripsina e ribozimas, moléculas de *RNA* com propriedades catalisadoras. *Kauffman* demonstrou através de simulações computadorizadas a cristalização acontecendo invariavelmente em sistemas onde a aumento da diversidade molecular e da probabilidade de moléculas atuarem como catalisadores.

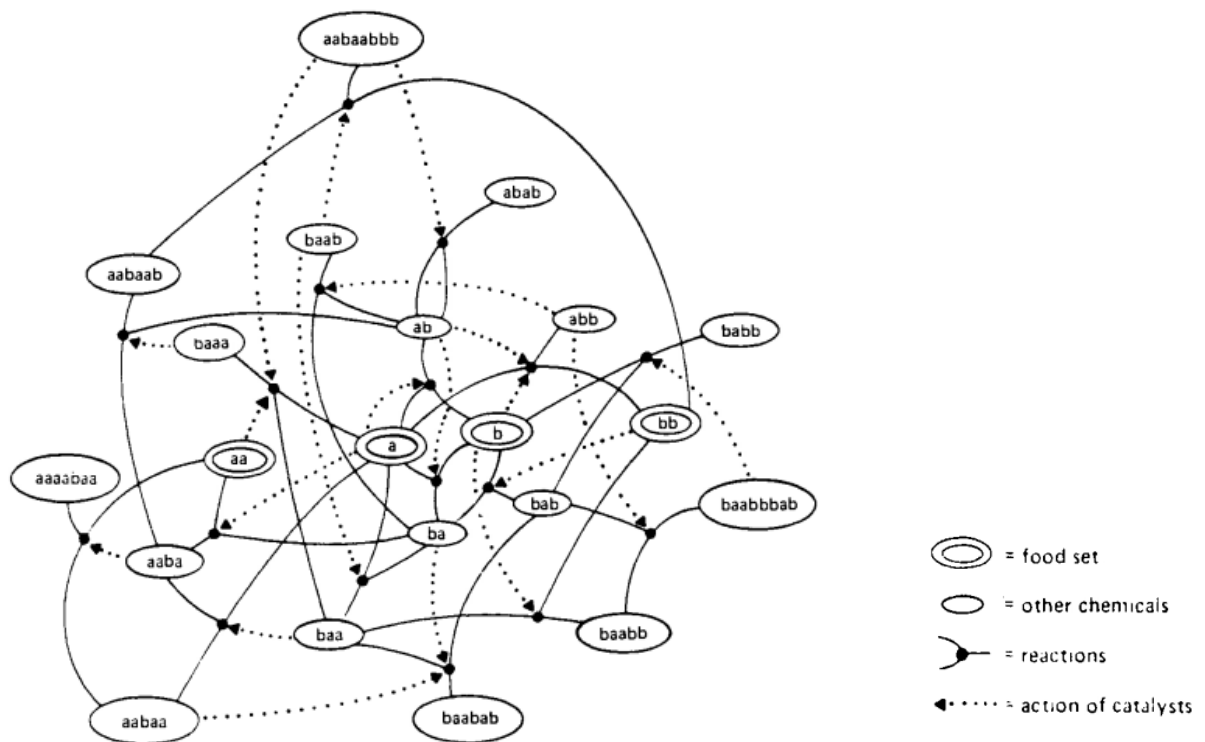


Figura 8 – Exemplo de um sistema autocatalítico formado por polímeros primitivos. Monômeros *a*, *b*, alimentam a base do sistema. As reações são representadas pelos pontos conectando os produtos de clivagem com os polímeros precursores correspondentes. As linhas pontilhadas indicam os processos catalíticos partindo do catalisador para a reação a ser catalisada. **Fonte:** (Kauffman, 1993)

O princípio da auto-organização pode então ser hipotetizado como mecanismo gerador de novidade morfológica, por meios de forças intrínsecas moleculares ou complexos sistemas auto-organizados a partir de suas mútuas reações de catálise. Se existe um conjunto de produtos que podem interagir dinamicamente entre si para atingir um estágio funcional, eles eventualmente atingirão tal estado, sob determinadas condições. O surgimento de novidade morfológica pode então ser interpretado pelo paradigma das interações moleculares como proposta alternativa à seleção natural e mutação. Tais sistemas organizacionais de moléculas primordiais, se incorporado por compartimentos rudimentares, como membranas lipídicas, poderiam representar o surgimento de protocélulas autocatalíticas.

CONCLUSÃO

Os princípios observados nos processos de auto-organização tendem a indicar que as forças geradoras de novidade morfológica não são somente os processos de seleção natural e mutação, mas tais forças podem surgir de propriedades intrínsecas da matéria e seus sistemas auto-organizados. A auto-organização não representa uma proposta substitutiva do processo seletivo, mas uma alternativa de gênese molecular para gerar alternativas a serem selecionadas, pois a seleção natural apenas pode trabalhar com matéria pré-existente. *Pereira Jr. and Paleari (2004)* argumentam que a seleção natural e a auto-organização de moléculas primordiais seriam forças complementares, onde a segunda atuaria estabelecendo um conjunto de possibilidades nas quais a primeira atuaria, pois isoladamente, seria insuficiente para explicar o contexto de surgimento de novidade morfológica no ambiente pré-biótico. A auto-organização permite então analisar os eventos biológicos do surgimento molecular pelo paradigma dos princípios intrínsecos e comportamento coletivo dos sistemas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberts, B. (2017). *Biologia Molecular da Célula* (Porto Alegre: Artmed).
- Axe, D.D. (2000). Extreme functional sensitivity to conservative amino acid changes on enzyme exteriors 1 Edited by J. Karn. *J. Mol. Biol.* 301, 585–595.
- Darwin, C. (2009). *The Origin of Species: By Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life* (Cambridge: Cambridge University Press).
- Denton, M. (1986). *Evolution: a theory in crisis* (London, UK: Adler & Adler).
- Eigen, M. (1971). Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften* 58, 465–523.
- Fisher, R.A. (1918). The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh* 52.
- Griffiths, A.J.F., and Suzuki, D.T. (2008). *An Introduction to Genetic Analysis*.
- Pereira Jr. A., e Paleari, L.M. (2004) *Evolução Biológica e Auto-Organização: apresentando, discutindo e exemplificando uma proposta teórica*. In: G M Souza, I M L D'Ottaviano, M E Q Gonzales (org.) *Auto-organização: estudos interdisciplinares*. UNICAMP: Centro de Lógica e Epistemologia.
- Pereira Jr, A. e Pereira, M.A.O. (2010). Teoria da Auto-Organização: uma Introdução e Possível Aplicação nas Ciências da Saúde. *Rev Simbio-Logias* 3, 13.
- Kant, I. (1914). *Critique of Judgement* (St. Martin's street, London: McMillan and Co.).
- Karsenti, E. (2008). Self-organization in cell biology: a brief history. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 255–262.
- Kauffman, S. (1993). *The origins of order: self-organization and selection in evolution* (New York: Oxford University Press).
- Kauffman, S. (1995). *At home in the universe: the search for laws of self-organization* (New York: Oxford University Press).
- Kenyon, D., and Steinman, G. (1969). *Biochemical Predestination* (New York, USA: McGraw-Hill).
- Lamarck, J.B. (1873). *hilosophie Zoologique, ou, Exposition des considérations relatives à l'histoire naturelle des Anima* (Libraire F. Savy).
- Llvtrup, S. (1979). *SEMANTICS, LOGIC AND VULGATE NEO-DARWINISM*. 16.
- Lodovico (2018). *Sodium Chloride (NaCl) Crystal*.
- Malumbres, M. (2014). Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol.* 15, 122.

- Margulis, L. (2014). *Lynn Margulis: Evolutionist and Critic of Neo-Darwinism*.
- Meyer, S. (2004). Intelligent Design: The Origin of Biological Information and the Higher Taxonomic Categories. *Proc. Biol. Soc. Wash.* 117, 213–239.
- Meyer, S. (2009). *Signature in the cell: DNA and the evidence for intelligent design* (New York: HarperCollins Publishers).
- Miller, S.L. (1953). A Production of Amino Acids under Possible Primitive Earth Conditions. *Sci. New Ser.* 117, 528–529.
- Misteli, T. (2001a). The concept of self-organization in cellular architecture. *J. Cell Biol.* 155, 181–186.
- Misteli, T. (2001b). Protein Dynamics: Implications for Nuclear Architecture and Gene Expression. *Science* 291, 843–847.
- Miyazaki, J. (2013). Belousov–Zhabotinsky Reaction. In *Pattern Formations and Oscillatory Phenomena*, (Elsevier), pp. 61–83.
- Monod, J. (1974). 20. On Chance and Necessity. *Stud. Philos. Biol.* 19.
- Nédélec, F.J., Surrey, T., Maggs, A.C., and Leibler, S. (1997). Self-organization of microtubules and motors. *Nature* 389, 305–308.
- Peretó, J., and Català, J. (2012). Darwinism and the Origin of Life. *Evol. Educ. Outreach* 5, 337–341.
- Perutz, M.F., and Lehmann, H. (1968). Molecular pathology of human hemoglobin. 219.
- Prigogine, I., and Lefever, R. (1968). Symmetry Breaking Instabilities in Dissipative Systems. II. *J. Chem. Phys.* 48, 1695–1700.
- Rayleigh, Lord (1916). On convection currents in a horizontal layer of fluid, when the higher temperature is on the under side. *Lond. Edinb. Dublin Philos. Mag. J. Sci.* 32, 529–546.
- Ridley, M. (2006). *Evolução* (Artmed).
- Shannon, C.E. (1948). *A Mathematical Theory of Communication*. Bell Syst. Tech. J.
- Shriver, D.F., and Atkins, P.W. (1999). *Inorganic Chemistry* (Oxford University Press).
- Stearns, S.C., and Hoekstra, R.F. (2003). *Evolução: uma introdução* (Atheneu Editora).
- Tabony, J., and Job, D. (1990). Spatial Structures in microtubular solutions requiring a sustained energy source. 346, 448–451.
- Van Dyke, M. *An Album of Fluid Motion* (Sanford University, California: The Parabolic Press).

Yockey, H.P. (1981). Self organization origin of life scenarios and information theory. *J. Theor. Biol.* 91, 13–31.

Yockey, H.P. (2002). Information theory, evolution and the origin of life. *Inf. Sci.* 7.